

DOI: 10.7868/S2658655X26020086
УДК 612

Экспериментальная статья

Долгосрочные изменения уровня тревожности после хронического стресса у мышей, нокаутированных по рецептору TAAR1

Л.Н. Станкевич¹, Е.П. Виноградова^{1,*}, А.Ю. Александров¹, Е.С. Дмитриева¹,
Д.Н. Орлова¹, А.А. Александров¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация
*E-mail: e.vinogradova@spbu.ru

Аннотация. Цель исследования – изучить функциональную роль рецептора TAAR1 в формировании поведенческого компонента стрессорного ответа. Поведение мышей с нокаутом гена TAAR1 (TAAR1-KO) и мышей дикого типа (WT) оценивали в тестах на тревожность – тесте приподнятый О-лабиринт (ПОЛ) и тесте на подавление пищевого поведения в новой обстановке (ППН, гипонеофагия), а также в тесте «акустический стартл-рефлекс» (ASR). Тестирование проводили до и после хронического стресса (модель «запах хищника», predator stress), а также через 1,5 месяца после его окончания для оценки отсроченных изменений. В тесте ПОЛ значимых различий в уровне тревожности между группами TAAR1-KO и WT не выявлено ни в норме, ни после стресса. Однако динамика развития стрессорного ответа у них различалась. В тесте ППН мыши TAAR1-KO в начале теста демонстрировали двигательную гиперактивность в ответ на новую обстановку, что приводило к резкому сокращению латентности подхода к корму. На другие показатели тревожности в этом тесте гиперактивность не повлияла. Через 6 недель после окончания стрессорного воздействия уровень тревожности продолжал нарастать у мышей обеих групп. В отличие от WT, мыши TAAR1-KO демонстрировали специфическую гиперактивность на ранних этапах тестов ПОЛ и ППН. В тесте ASR межгрупповых различий до стресса не было. После стрессорного воздействия его влияние на амплитуду ASR было более выраженным у животных TAAR1-KO. Показано, что рецептор TAAR1 играет важную роль в модуляции поведенческого ответа на хронический стресс, влияя на динамику его развития и долгосрочные последствия. Отсутствие TAAR1 приводит к появлению специфической гиперактивности в стрессогенных ситуациях и повышает чувствительность сенсомоторных реакций к стрессу.

Ключевые слова: TAAR1, нокаутные мыши (TAAR1-KO), приподнятый О-лабиринт, гипонеофагия, хронический стресс («запах хищника»), тревожность, акустический стартл-рефлекс (ASR)

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного Фонда (проект № 24-25-00057).

Соблюдение этических стандартов. Все проводимые процедуры соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации, международным нормам по проведению медикобиологических исследований с использованием животных [38] и рекомендациям Этического комитета биологического факультета Санкт-петербургского государственного университета (протокол № 131-03-2 от 13 марта 2024 г.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. ААА, ЕПВ – идея работы и планирование эксперимента; ЕПВ, ДНО, ЕСД, ЛНС – сбор данных; АЮА, ЕПВ – обработка данных; ААА, ЕПВ, ЛНС – написание и редактирование манускрипта.

Благодарности. Благодарим Виварий Ресурсного центра Научного парка Санкт-петербургского государственного университета за предоставление геномодифицированных животных.

Ссылка для цитирования: Станкевич Л.Н., Виноградова Е.П., Александров А.Ю., Дмитриева Е.С., Орлова Д.Н., Александров А.А. Долгосрочные изменения уровня тревожности после хронического стресса у мышей, нокаутированных по рецептору TAAR1. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 2. С. 542–564.
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26020086>

DOI: 10.7868/S2658655X26020086

Experimental article

Long-Term Changes in Anxiety Level after Chronic Stress in TAAR1 Knockout Mice

L.N. Stankevich¹, E.P. Vinogradova^{1,*}, A.Yu. Aleksandrov¹, E.S. Dmitrieva¹,
D.N. Orlova¹, A.A. Aleksandrov¹

¹*Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation*
**E-mail: e.vinogradova@spbu.ru*

Abstract. The aim of the study was to investigate the functional role of the TAAR1 receptor in the behavioral component of the stress response. The behavior of TAAR1 knockout (TAAR1-KO) and wild-type (WT) mice was assessed in anxiety tests – the elevated zero maze (EZM) and the novelty-suppressed feeding test (NSFT, hyponephagia) – as well as in the acoustic startle reflex (ASR) test. Testing was performed before and after chronic stress (predator stress model), and also 1.5 months after its completion to assess delayed changes. In the EZM test, no significant differences in anxiety levels were found between the TAAR1-KO and WT groups, either under normal conditions or after stress. However, the dynamics of the stress response differed between them. In the NSFT, TAAR1-KO mice at the beginning of the test exhibited motor hyperactivity in response to the novel environment, leading to a sharp reduction in approach latency to the food. Hyperactivity did not affect other anxiety indicators

in this test. Six weeks after the end of the stress exposure, anxiety levels continued to increase in both groups of mice. Unlike WT mice, TAAR1-KO mice demonstrated specific hyperactivity at the early stages of the EZM and NSFT tests. In the ASR test, there were no intergroup differences before stress. After stress exposure, its effect on ASR amplitude was more pronounced in TAAR1-KO animals. Conclusions: the TAAR1 receptor plays an important role in modulating the behavioral response to chronic stress, influencing the dynamics of its development and long-term consequences. The absence of TAAR1 leads to the appearance of specific hyperactivity in stressful situations and increases the sensitivity of sensorimotor reactions to stress.

Keywords: TAAR1–KO knockouts, elevated zero maze, hyponeophagia, chronic predator odor stress, anxiety, acoustic startle reflex (ASR)

Funding. The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 24-25-00057).

Ethics declarations. All the procedures performed were in accordance with the ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration, the international norms for conducting biomedical research using animals [40], and the recommendations of the Ethics Committee of the Faculty of Biology at St. Petersburg State University (Minutes No. 131-03-2 dated March 13, 2024).

Conflict of interests. The authors declare that they have no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors contribution. AAA, EPV – the idea of the work and the planning of the experiment; EPV, DNO, ESD, LNS – data collection; AYuA, EPV – data processing; AAA, EPV, LNS – writing and editing of the manuscript.

Acknowledgements. We thank the Vivarium of the Resource Center of the Scientific Park of St. Petersburg State University for providing genetically modified animals.

For Citation: Stankevich L.N., Vinogradova E.P., Aleksandrov A.Yu., Dmitrieva E.S., Orlova D.N., Aleksandrov A.A. Long-term changes in anxiety level after Chronic Stress in TAAR1 knockout mice. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(2):542–564. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26020086>

ВВЕДЕНИЕ

Следовые амины, относящиеся к группе эндогенных аминов, структурно и метаболически близки к классическим моноаминам, по сравнению с классическими моноаминами, они присутствуют в следовых концентрациях и гетерогенно распределены по всему мозгу. Среди семейства рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, наиболее изученным является рецептор TAAR1. Было показано, что TAAR1 может участвовать в формировании ряда состояний, связанных с нарушениями регуляции моноаминов мозга, таких как расстройства пищевого поведения [1, 2], нарколепсия [3], расстройства настроения [4–6], болезнь Паркинсона [7] и шизофрения [8–10]. Исследования агонистов TAAR1 показывают их способность улучшать когнитивные функции, не приводя к катаlepsии или набору веса [5, 8, 11].

Роль TAAR1 в реакции на стресс и связанных с ним заболеваниях мало изучена. Известно, что рецептор, связанный с G-белком TAAR1, экспрессируется по всей мезолимбической моноаминергической системе [12], в том числе в гиппокампе и амигдале [13], которые тесно связаны с нейропатологической основой тревожности [14, 15].

Ранние исследования связывали следовые амины с реакцией на стресс: были показаны изменения в содержании различных следовых аминов у пациентов депрессивным расстройством [16]. Ряд исследований на животных моделях показал, что TAAR1 играют роль в модуляции стрессорной реакции и участвуют в развитии психических расстройств, связанных со стрессом, включая депрессию и тревожность [5, 11, 17, 18]. Предполагают, что агонисты TAAR1 могут служить потенциальными фармакотерапевтическими средствами для лечения расстройств, связанных со стрессом [11, 19].

В наших предыдущих работах по исследованию мышей линии TAAR1-KO в поведенческих тестах было показано, что по основным показателям тревожности и депрессивноподобного состояния они не отличаются от животных дикого типа [20]. При попадании в стрессогенную ситуацию в тесте Порсолта, тесте «подвешивания за хвост» (Tail suspension test) и тесте на гипонеофагию у мышей TAAR1-KO появляется характерная двигательная гиперактивность на начальных этапах тестирования. Возможно, эта гиперактивность является причиной отсутствия раннего поведенческого ответа при действии острого неконтролируемого стресса у мышей TAAR1-KO [21]. Ранний поведенческий ответ на стресс, как правило, сопровождается снижением двигательной активности, и если на это снижение накладывается наблюдаемая гиперактивность нокауты TAAR1 на новизну в новой обстановке, то в результате суммации этих двух противоположно направленных изменений как раз и наблюдается отсутствие раннего поведенческого ответа.

Для оценки общего состояния моторики у мышей был выбран акустический стартл-рефлекс (ASR), который является показателем активации двигательной системы в ответ на неожиданный резкий стимул. Поэтому вместе с общепринятыми тестами для оценки уровня тревожности такими, как тест приподнятый О-лабиринт (ПОЛ) и тест на гипонеофагию, вызванную новизной (Novelty-Induced Nurophagia Test), мы использовали тест ASR.

В модельных экспериментах важным фактором для изучения развития стрессорного ответа является выбор стрессорного воздействия. Использование хищников и/или запаха хищников в качестве стрессорных факторов является распространенной моделью для изучения развития стрессорного ответа [22]. Основным преимуществом применения запаха хищника по сравнению с другими лабораторными источниками стресса является то, что эта модель считается этологически обоснованной.

Целью нашей работы было изучение влияния хронического стрессорного воздействия на изменение уровня тревожности у мышей TAAR1-KO и мышей дикого типа WT сразу после окончания процедуры стрессирования и спустя длительный срок (6 недель) после ее окончания.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования. Исследование проводили на самцах мышей TAAR1-KO ($n = 10$), в качестве контроля использовались самцы дикого типа WT ($n = 10$). Исходными для линий WT и TAAR1-KO являлись мыши линий 129S1/Sv и C57BL/6. Животные были получены из Ресурсного центра вивария Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета в возрасте 3,5 месяца.

Средняя масса тела животных в начале эксперимента составляла $26,7 \pm 0,3$ г для ТААР1-КО и $27,2 \pm 0,5$ г для мышей WT. Процедуру взвешивания проводили раз в неделю с 12.00 до 13.00. Все животные содержались в стандартных условиях при доступе к пище и воде *ad libitum*, в помещении поддерживался 12-часовой цикл свет—темнота. Животные размещались в одиночных пластиковых прозрачных боксах с перфорированными стенками ($30 \times 15 \times 17$ см). До начала проведения работ животные находились в лаборатории 20 дней и подвергались процедуре хендлинга, чтобы предотвратить возникновение стрессорной реакции на взятие в руки во время проведения эксперимента.

Аппаратура и методы

Тест приподнятый О-лабиринт (ПОЛ) использовали для изучения локомоторного, ориентировочно-исследовательского поведения и уровня тревожности животных. Этот тест широко применяют на грызунах для оценки анксиолитической активности фармакологических агентов [23]. В ПОЛ регистрировали следующие параметры: время пребывания животного в открытых рукавах, полная пройденная дистанция за время теста и дистанция в открытых рукавах, количество заходов в открытые рукава, число вертикальных стоек и свешиваний с открытых рукавов лабиринта, длительность груминга, а также количество фекальных болюсов. Длительность эксперимента для каждого животного составляла 5 мин. В тесте ПОЛ мышь высаживали в один из закрытых рукавов, на границе с открытым, головой к открытому рукаву. После каждого тестирования поверхность установки протирали спиртом для уничтожения запаховых меток.

Тест на подавление пищевого поведения в новой обстановке (ППН) (вызванная новизной гипофагия или гипонеофагия). Данный тест оценивает подавление потребления пищи под воздействием потенциально тревожной новой обстановки [24]. Существуют два варианта проведения данного теста: тест на подавление пищевого поведения новизной (Novelty-Suppressed Feeding Test) — в этом варианте животных перед тестом лишают пищи на 8–16 ч [25] — и тест на гипофагию, вызванную новизной (Novelty-Induced Hypophagia Test), когда животных предварительно знакомят с новой вкусной пищей [26], которую затем предлагают во время тестирования в незнакомой обстановке. Затруднение при потреблении этой очень вкусной пищи в новой среде считается показателем как тревожности, так и агедонии [27]. Вариант с вкусной пищей предотвращает возможную стрессорную реакцию у мышей перед экспериментом вследствие депривации пищи, поэтому в данной работе был выбран именно он. За три дня до начала теста животным предъявляли сушеных личинок мучного червя (*Tenebrio molitor*) в домашней клетке в течение 2 дней подряд для знакомства с новой пищей. В день эксперимента мышей ТААР1-КО и WT по отдельности помещали на 5 мин в незнакомую установку ($30 \times 20 \times 5$ см), в центре которой находилась сушеная личинка мучного червя на пластиковой тарелке. Животные были знакомы как с тарелкой, так и с личинками, но не были знакомы с установкой для тестирования ППН. За латентный период (ЛП) подхода к пище принимался подход к личинке с реакцией принюхивания, эта реакция оценивается как важный компонент пищевого поведения. Два независимых наблюдателя анализировали по видеозаписи следующие компоненты поведения: ЛП подхода к личинке и количество раз, когда мышь нюхала пищу, ЛП начала приема пищи,

длительность приема пищи. Если мышь не подходила и не ела пищу в течение 300 с, тест прекращали и засчитывали ЛП за 300 с.

Стартл-рефлекс. Для оценки параметров ASR у мышей TAAR1-KO и WT осуществлялась регистрация реакций на акустические стимулы высокой и сверхвысокой интенсивности.

Автоматизированное тестирование амплитудно-временных параметров ASR выполнялось в специализированном безэховом звукоизолированном помещении. Для размещения животного использовалась экспериментальная камера цилиндрической формы диаметром 12 см, которая размещалась на неподвижном основании. Источник звука находился над головой животного, на высоте 20 см от основания установки. Регистрация параметров механических колебаний основания камеры осуществлялась трехкоординатными цифровыми акселерометрами ADXL355 (Analog Devices, США), закрепленными на основании. Характер аппаратно-программной реализации экспериментальной установки позволяет получать не только точечные оценки параметров ASR (амплитуда главного максимума, площадь под кривой на интервале), но и регистрировать временную динамику вызываемой двигательной активности с частотой дискретизации 500 Гц. В качестве стимулов, вызывающих ASR, использовались звуковые сигналы. Животным предъявляли последовательность одиночных шумовых стимулов длительностью 40 мс, амплитудой 110 и 90 дБ на фоне белого шума амплитудой 65 дБ в случайном порядке. Каждый из двух видов отличающихся по амплитуде стимулов предъявляли по пятнадцать раз. Интервал между предъявлением единичных стимулов был равномерно рандомизирован в диапазоне 12–16 с. Выбор амплитуд тестирующих сигналов производился по усредненным результатам предварительных серий экспериментов. Значение 110 дБ соответствует уровню насыщения зависимости амплитуда стимула – интенсивность вызванной реакции. Значение 90 дБ соответствует амплитуде стимула гарантированно вызывавшего возникновение стартл-рефлекса. Общая продолжительность эксперимента с учетом четырехминутного привыкания животных к нахождению в установке составляла ~11 мин. Временная динамика двигательной реакции, регистрируемой в ответ на предъявление тестирующих звуковых стимулов, имеет стереотипный характер и характеризуется быстрым передним фронтом и более плавной нисходящей фазой. В качестве параметров, оценивающих выраженность реакции вздрагивания, использовали накопленное значение интенсивностей ASR в интервале 10–80 мс от момента начала предъявления тестирующего звукового сигнала. Для вычисления достигаемых уровней значимости различий при сравнении мышей TAAR1-KO и WT использовался непараметрический критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Для оценки изменений параметров ASR, вызываемых стрессорным воздействием, использовался парный критерий Вилкоксона для зависимых групп наблюдений. Сравнение выраженности ASR производилось по двум параметрам: 1) интенсивность ASR в ответ на предъявление шумовой посылки амплитудой 110 дБ, 2) интенсивность ASR в ответ на предъявление шумовой посылки амплитудой 90 дБ. Каждый поведенческий тест проводили в течение одного дня на всех животных с 13:00 до 17:00 ч. После каждого тестирования поверхность установки протирали этиловым спиртом для уничтожения запаховых меток. Исследуемое поведение во всех опытах фиксировалось на видеокамеру с разрешением 1330 × 990 пикселей.

Процедура стрессорного воздействия. В качестве хронического стрессорного воздействия использовали модель стресса «запах хищника» (predator stress). В нашем

исследовании в качестве «запаха хищника» использовали свежую кошачью мочу от кота, находящегося на белковой диете. Было проведено 10 сеансов экспозиции запаха хищника. Установка для экспозиции запаха представляла из себя камеру с основанием размером 42×42 см и высотой 70 см. Все 4 угла камеры были отделены прозрачным перегородками, куда помещали мышей, перегородка не доходила до основания камеры на 2 мм для свободной циркуляции воздуха и запаха хищника. В каждый угол камеры помещали одну мышь, всего за одну сессию в камеру высаживали четырех животных. Животные могли видеть и слышать друг друга, но не имели возможности физического контакта. В середину установки помещалась емкость с опилками с «запахом хищника». Экспозиция «запаха хищника» длилась 15 мин, затем животных вынимали и возвращали в индивидуальные клетки.

Порядок тестирования. После окончания процедуры хэндлирования (20 дней) проводили оценку поведения мышей в тесте ПОЛ, ППН и ASR с интервалом в 24 ч, после чего все животные подвергались процедуре хронического стрессорного воздействия. Через 2 дня после окончания процедуры стрессирования (1-й тест после стресса) животных тестировали в поведенческих тестах в том же порядке. Через 6 недель проводили еще раз тесты ПОЛ, ППН и ASR (2-й тест после стресса).

Статистика. В связи с тем, что распределения исследуемых величин имеют ряд особенностей, исключающих их нормальность, статистический анализ полученных данных и оценку достоверности различий осуществляли с помощью непараметрических методов. При межгрупповых сравнениях использовался U-критерий Манна–Уитни. Для оценки эффективности применяемого стрессорного воздействия применялся парный T-критерий Вилкоксона для связанных выборок (в программе GraphPad Prism 8). В качестве критического уровня значимости принималось $\alpha = 0,05$. Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты теста подавления аппетита новой обстановкой. Оценка уровня тревожности в норме у мышей, нокаутных по гену TAAR1, в тесте подавление аппетита новой обстановкой показала статистически значимые различия в длительности ЛП первого подхода к личинке (рис. 1). Мыши TAAR1-KO значительно раньше подходили к личинке, чем мыши WT ($14,4 \pm 2,0$ с и $69,3 \pm 21,9$ с соответственно ($p = 0,044$)). Однако, несмотря на то, что мыши TAAR1-KO обнюхивали пищу раньше, чем мыши WT, они не приступали к еде, а продолжали активно перемещаться в новой обстановке. В результате по всем остальным параметрам (ЛП до начала еды, длительность потребления пищи, количество подходов с принюхиванием к пище, количество приемов пищи) не было выявлено статистически значимых различий (табл. 1). Кроме того, было показано, что процент животных, которые совсем не ели личинок в новой обстановке, среди мышей TAAR1-KO составил 20%, в то время как у мышей дикого типа 40% животных не потребляли вкусную еду за весь период тестирования. В то же время при предъявлении личинок в домашней клетке все животные полностью их съедали менее, чем за 60 с.

Через 3 дня после окончания действия хронического стрессора (1-й тест после стресса) у мышей TAAR1-KO статистически значимо увеличился ЛП первого подхода к пище и ЛП начала приема пищи, снизилась длительность потребления пищи и количество приемов пищи, что свидетельствует об увеличении показателей

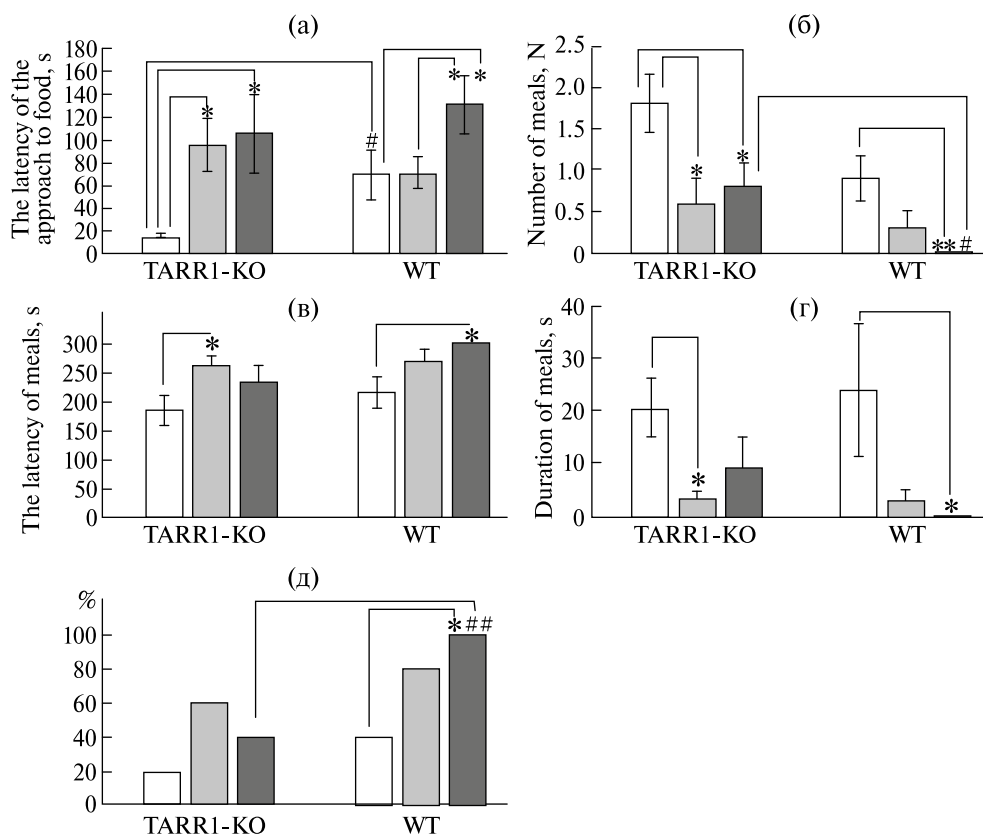


Рис. 1. Поведенческий профиль мышей нокаут по гену TAAR1 и мышей WT в тесте подавления пищевого поведения в новой обстановке. Белые столбики – данные до стресса, серые столбики – данные через 3 дня после окончания стрессорного воздействия, черные столбики – данные через 6 недель после окончания стрессорного воздействия. # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – межгрупповые различия, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, внутригрупповые различия. (а) – ЛП подхода к пище, (б) – количество приемов пищи, (в) – ЛП начала еды, (г) – длительность еды, (д) – процент животных, которые не потребляли пищу

Fig. 1. Behavioral profile of TAAR1 receptor gene knockout and WT mice in the Novelty-Suppressed feeding test (NSFT). White bars – data before stress, gray bars – data 3 days after the end of stress, black bars – data 6 weeks after the end of stress. # – $p < 0.05$, ## – $p < 0.01$ – comparison of intergroup indices of TAAR1-KO and WT mice, * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, comparison of intragroup indices before and after stress. (a) – Latency of approach to the bait, (б) – number of meals, (в) – latency of meal onset, (г) – meal duration, (д) – percentage of animals that did not consume food

тревожного поведения. У мышей дикого типа наблюдалось уменьшение длительности приема пищи, при этом увеличилось количество животных, которые не ели личинку в течение всего теста, однако эти изменения имели маргинальную достоверность (табл. 1).

Через 6 недель после окончания стрессорного воздействия (2-й тест после стресса) у мышей TAAR1-KO часть показателей пищевого поведения начала

Таблица 1. Поведенческий профиль мышей нокаут по гену TAAR1 и мышей WT в тесте подавления пищевого поведения в новой обстановке

Table 1. Behavioral profile of TAAR1 receptor gene knockout mice and WT mice in the Novelty-Suppressed feeding test (NSFT)

	До стресса		1-й тест после стресса (через 3 дня)		2-й тест после стресса (через 6 недель)	
	TAAR1-KO	WT	TAAR1-KO	WT	TAAR1-KO	WT
ЛП первого подхода, с	14,4 ± 2,1	69,3 ± 21,9 # <i>p</i> = 0,04	95,5 ± 23,3* <i>p</i> = 0,004	71,3 ± 13,5	106,0 ± 33,8* <i>p</i> = 0,04	131,0 ± 25,2* <i>p</i> = 0,04
ЛП до начала еды, с	185,2 ± 25,9	215,8 ± 26,7	261,8 ± 16,6* <i>p</i> = 0,03	269,0 ± 21,0	232,4 ± 29,0	300 ± 0* <i>p</i> = 0,01 Усл. значение, равное длительности теста
Количество подходов (с принюхиванием)	2,7 ± 0,2	1,9 ± 0,6	2,3 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,0 ± 0,2	1,6 ± 0,2
Длительность потребления пищи, с	20,5 ± 5,6	24,1 ± 12,7	3,1 ± 1,5* <i>p</i> = 0,01	2,8 ± 2,1	9,1 ± 5,8	0 ± 0 * <i>p</i> < 0,01 # <i>p</i> < 0,05
Количество приемов пищи	1,8 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,6 ± 0,3* <i>p</i> < 0,05	0,3 ± 0,2	0,8 ± 0,3* <i>p</i> < 0,05	0 ± 0 * <i>p</i> = 0,01 # <i>p</i> < 0,05
% животных, не потреблявших пищу	20%	40%	60%	80%	40%	100% # <i>p</i> = 0,01 * <i>p</i> = 0,03

Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка (U-критерий Манна-Уитни при межгрупповых сравнениях, T-критерий Вилкоксона для связанных выборок, критерий Фишера при межгрупповых сравнениях, критерий Макнимара для связанных выборок. # – межгрупповые различия, * – внутривыборочные различия.

Data are presented as mean ± SEM (Mann-Whitney U test for between-group comparisons, Wilcoxon t-test for related samples, Fisher's exact test for between-group comparisons, McNemar's test for related samples). # – comparison of intergroup indices of TAAR1-KO and WT mice, * – comparison of intragroup indices before and after stress.

возвращаться к норме, и статистически значимые различия по сравнению с нормой были показаны только для ЛП подхода к пище и количеству приемов пищи. У животных WT увеличился ЛП первого подхода к пище, а длительность потребления пищи и количество приемов пищи упали до нуля, поскольку все мыши WT за весь период тестирования не ели личинку. При этом личинки оставались привлекательной для всех животных в домашней клетке. За 2 дня до теста при помещении личинок в домашнюю клетку и мыши WT и TAAR1-KO полностью съедали личинку менее, чем за 20 с.

Таким образом, у мышей TAAR1-KO через 3 дня после окончания действия хронического стресса были показаны выраженные изменения в поведении, через 6 недель продолжалось увеличение уровня тревожности, но некоторые параметры поведения имели тенденцию возвращения к норме: ЛП начала еды и длительность еды статистически значимо не отличались от показателей до стресса. У мышей WT, но не у мышей TAAR1-KO через 6 недель уровень тревожности увеличивается по всем оцениваемым параметрам. Как следствие при сравнении поведения через 6 недель после стресса были выявлены межгрупповые различия между мышами TAAR1-KO и WT: мыши TAAR1-KO продемонстрировали большее количество приемов пищи, большую длительность еды и меньший процент животных, которые не потребляли пищу.

Тест приподнятый О-лабиринт. Анализ поведения в тесте ПОЛ показал, что у мышей TAAR1-KO двигательная и исследовательская активность, уровень тревожности, длительность груминга и вегетативные компоненты эмоционального состояния в норме не отличаются от мышей WT (табл. 2). Единственным межгрупповым различием была дистанция, пройденная за первую минуту теста: мыши TAAR1-KO показали более высокую двигательную активность по сравнению с мышами дикого типа ($p = 0,04$). При сравнении поведения мышей TAAR1-KO в тесте ПОЛ до и через 2 дня после окончания хронического стрессорного воздействия было показано, что в группе мышей TAAR1-KO наблюдалось снижение исследовательского поведения: количества стоек и суммарного количества стоек и свешиваний (рис. 2б, в). Были обнаружены ярко выраженные отличия в двигательной активности, которые проявлялись в увеличении пройденной дистанции ($p = 0,004$) за первую минуту тестирования (рис. 2г). При этом сохранились межгрупповые различия в пройденной дистанции за 1-ю минуту теста, эта дистанция оказалась достоверно выше у мышей TAAR1-KO по сравнению с мышами WT ($p = 0,004$). Все остальные поведенческие показатели в группе мышей TAAR1-KO, включая общую двигательную активность, статистически значимо не отличались от зарегистрированных до стрессорного воздействия (табл. 2).

В отличие от животных TAAR1-KO в группе мышей WT наблюдалось статистически значимое увеличение уровня тревожности, оцениваемого по времени пребывания в открытых рукавах лабиринта ($p = 0,03$) и количества свешиваний ($p = 0,015$), кроме того, у них также произошло снижение общего количества стоек и свешиваний ($p = 0,008$) (рис. 2).

Через 6 недель после окончания стрессорного воздействия у мышей обеих групп наблюдалось дальнейшее увеличение уровня тревожности по сравнению с показателями в норме: уменьшилась длительность пребывания в открытых рукавах лабиринта и уменьшилось количество свешиваний с открытых рукавов лабиринта. Исследовательская активность, оцениваемая по сумме стоек и свешиваний, также была статистически значимо ниже, чем в норме. По показателям

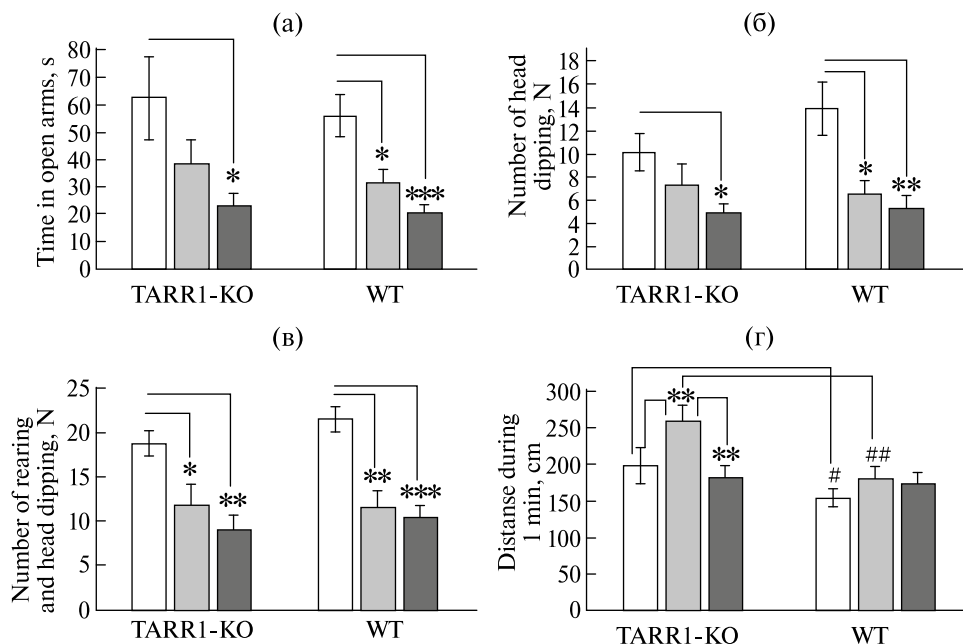


Рис. 2. Поведенческий профиль мышей нокаут по гену TAAR1 и мышей WT в тесте ПОЛ. (а) – Время в открытых рукавах, (б) – количество свешиваний, (в) – количество стоек и свешиваний, (г) – дистанция, пройденная за 1-ю минуту. Белые столбики – данные до стресса, серые столбики – данные через 2 дня после окончания стрессорного воздействия, черные столбики – данные через 6 недель после стресса. * – внутригрупповые различия $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, # – межгрупповые различия $p < 0,05$, ## – $p < 0,005$

Fig. 2. Behavioral profile of TAAR1 receptor gene knockout mice and WT mice in the elevated zero maze test. (a) – Time in open arms, (б) – number of head dipping, (в) – number of rears and head dipping, (г) – distance covered in 1 minute. White bars – data before stress, gray bars – data 2 days after the end of stress exposure, black bars – data 6 weeks after stress. * – comparison of intragroup indices before and after stress, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,005$ comparison of intergroup indices of TAAR1-KO and WT mice

общей двигательной активности различий выявлено не было (табл. 2). У мышей TAAR1-KO двигательная активность на первой минуте теста достоверно снизилась по сравнению с показателями, зарегистрированными сразу после стресса ($p = 0,002$), до уровня, наблюдаемого до стресса.

Акустический стартл-рефлекс (ASR). Статистический анализ изменений выраженности ASR на звуковые сигналы интенсивностью 110 и 90 дБ у мышей TAAR1-KO и WT осуществлялся для трех групп сравнения: норма – до начала процедуры стрессорного воздействия, через 4 дня после стрессорного воздействия и через 6 недель после окончания действия стресса. Исходная выраженность ASR у мышей TAAR1-KO и WT в норме достоверно не различалась при использовании как более интенсивного (110 дБ), так и менее интенсивного (90 дБ) тестирующего стимула.

В целом можно отметить, что влияние стрессорного воздействия на амплитуду ASR более выражено у животных TAAR1-KO. У них при сравнении с нормой

Таблица 2. Поведенческий профиль мышей нокаут по гену TAAR1 и мышей WT в тесте ПОЛ до и после стресса
Table 2. Behavioral profile of TAAR1-KO receptor gene knockout mice and WT mice in the elevated zero maze test before and after stress

	До стресса		1-й тест после стресса (через 2 дня)		2-й тест после стресса (через 6 недель)	
	TAAR1-KO	WT	TAAR1-KO	WT	TAAR1-KO	WT
Дистанция, см	532,1 ± 53,5	456,3 ± 37,5	640,4 ± 59,3	514,4 ± 54,9	499,7 ± 60,6	446,8 ± 29,5
Дистанция за первую минуту, см	198,6 ± 14,9	153,0 ± 12,1# p = 0,04	258,3 ± 21,2* p = 0,004	179,6 ± 16,7# p = 0,004	180,0 ± 15,5* p = 0,002	173,7 ± 14,1
Дистанция в открытых рукавах, см	50,6 ± 13,0	73,8 ± 12,4	82,4 ± 28,8	68,8 ± 18,9	68,6 ± 23,3	43,6 ± 8,0
Время в открытых рукавах, с	62,3 ± 15,0	55,7 ± 7,5	38,7 ± 8,1	31,4 ± 4,8* p = 0,03	22,9 ± 4,7* p = 0,02	20,9 ± 2,6* p = 0,0004
Количество заходов в открытые рукава	6,7 ± 0,9	7,2 ± 0,8	8,5 ± 1,7	6,1 ± 0,4	7,0 ± 1,2	6,9 ± 0,8
Количество стоек	8,8 ± 1,6	6,7 ± 1,6	4,4 ± 0,7* p = 0,04	5,0 ± 0,9	4,1 ± 0,8* p = 0,04	5,1 ± 0,7
Количество свешиваний	10,1 ± 1,7	13,9 ± 2,3	7,3 ± 1,9	6,6 ± 1,1* p = 0,015	4,9 ± 0,8* p = 0,01	5,3 ± 1,1* p = 0,004
Количество стоек и свешиваний	18,8 ± 2,5	20,6 ± 1,9	11,7 ± 2,4* p = 0,048	11,6 ± 1,8* p = 0,008	9,0 ± 1,6* p = 0,007	10,4 ± 1,4* p = 0,001
Количество актов груминга	3,3 ± 3,0	5,0 ± 1,5	2,5 ± 0,6	2,1 ± 0,6	3,9 ± 0,7	3,7 ± 1,2
Длительность груминга, с	11,2 ± 2,0	14,6 ± 3,3	7,6 ± 1,8	7,6 ± 1,8	12,4 ± 2,6	9,2 ± 2,5
Количество фекальных болюсов	0,4 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,4 ± 0,3	0,1 ± 0,1	0,9 ± 0,3	1,2 ± 0,5

Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка (U-критерий Манна-Уитни при межгрупповых сравнениях, T-критерий Вилкоксона для связанных выборок, # – межгрупповые различия, * – внутригрупповые различия.

Data are presented as mean ± SEM (Mann-Whitney U-test for intergroup comparisons, Wilcoxon T-test for related samples, # – comparison of intergroup indices of TAAR1-KO and WT mice, * – comparison of intragroup indices before and after stress.

до воздействия достоверное увеличение амплитуды ASR возникало как в ответ на более интенсивные, так и на менее интенсивные стимулы (рис. 3а). У мышей WT связанные со стрессорным воздействием достоверные изменения амплитуды ASR, по сравнению с нормой, наблюдались только в ответ на низкоамплитудный тестирующий стимул, причем достигаемый уровень значимости различий и в этом случае был ниже, чем у генномодифицированных животных (рис. 3б). В обеих группах животных достоверные различия регистрировались только в первом тесте после стресса. При тестировании через 6 недель после стрессорного воздействия не было выявлено достоверных отличий от реакции в норме.

Исследование межгрупповых различий, связанных с действием стресса, также не выявило достоверных изменений как при межгрупповом сравнении мышей TAAR1-KO и WT в первом тесте после стрессорного воздействия, так и через 6 недель после стресса.

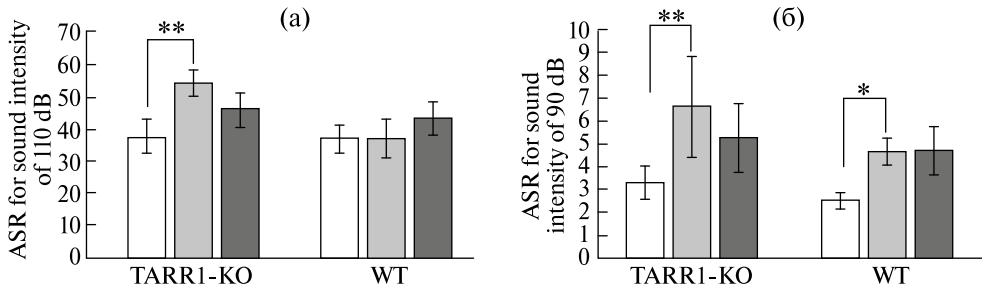


Рис. 3. Стресс-обусловленные изменения средних значений интенсивности ASR мышей TAAR1-KO и мышей WT в ответ на предъявление звуковых сигналов амплитудой 110 дБ (а) и 90 дБ (б). Белые столбики – данные до стресса, серые столбики – данные через 4 дня после окончания стрессорного воздействия, черные столбики – данные через 6 недель после окончания стрессорного воздействия. По вертикали: средние значения интенсивности стартл-реакции \pm стандартная ошибка среднего (усл. ед.), * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Fig. 3. Stress-induced changes in the mean values of the acoustic startle response in TAAR1-KO and WT mice in response to sound signals with an amplitude of 110 dB (a) and 90 Db (б). White bars – data before stress, gray bars – data 4 days after the end of stress exposure, black bars – data 6 weeks after stress. Vertical: mean values of startle reaction intensity \pm standard error of the mean (arbitrary units), * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный эксперимент не выявил отличий по уровню тревожности между мышами TAAR1-KO и WT в тесте ПОЛ в норме по всем основным показателям поведения: времени пребывания животного в открытых рукавах, пройденной дистанции, дистанции в открытых рукавах, по количеству заходов в открытые рукава, числу вертикальных стоек и свешиваний с открытых рукавов лабиринта, а также по характеристикам груминга. Эти данные совпадают с ранее известными результатами по уровню тревожности с использованием других тестов. Ранее не было обнаружено различий между мышами TAAR1-KO и WT в тесте ПКЛ по двигательному и исследовательскому поведению и уровню тревожности [28, 29]. В работе Жукова с соавт. [30] при тестировании в ПКЛ молодых животных (возраст

14 недель) не было обнаружено различий между группами TAAR1-КО и WT по времени, проведенном в открытых и закрытых рукавах, по числу свешиваний и по грумингу. В то же время было отмечено, что при старении, у 45-недельных TAAR1-КО животных наблюдается повышение уровня тревожности по сравнению с группой WT [30]. Единственным межгрупповым отличием, которое мы обнаружили, была двигательная гиперактивность мышей TAAR1-КО на первой минуте теста.

В тесте ППН до стресса также не было показано различий по основным параметрам поведения. В настоящее время принято считать, что подавление пищевого поведения, вызванного стрессом, является показателем тревожных или депрессивных состояний [24]. Известно, что анксиолитики и антидепрессанты (при их хроническом применении) снижают гипонеофагию в тесте подавления пищевого поведения новой обстановкой [31, 32], поэтому результаты теста ППН рассматривают как показатель уровня тревожности. Более короткий ЛП до начала приема пищи в этом тесте интерпретируют как свидетельство более низкого уровня тревожности. В данной работе ЛП до начала приема пищи достоверно не отличался между группами мышей TAAR1-КО и WT. Это свидетельствует об одинаковом подавлении пищевого поведения в новой обстановке, и этот факт можно трактовать как отсутствие различий в уровне тревожности между мышами TAAR1-КО и WT. С другой стороны, мыши из группы нокаутов гораздо раньше начинают обследовать новую обстановку, быстрее подходят к месту нахождения пищи и обнюхивают ее, но не сразу приступают к еде, а некоторое время продолжают перемещаться и изучать обстановку. Таким образом, замеченные отличия в поведении мышей TAAR1-КО могут быть связаны с изменением ориентировочно-исследовательского поведения и/или повышением общего уровня двигательной активности на начальных этапах теста, как это было обнаружено в тесте ПОЛ.

В тесте ПОЛ через 2 дня после окончания стрессорного воздействия у мышей WT наблюдалось увеличение уровня тревожности и снижение исследовательской активности, т.е. наблюдалась типичная картина поведенческого компонента стрессорного ответа [33]. В то же время у мышей TAAR1-КО уровень тревожности не изменился, но было зарегистрировано резкое повышение двигательной активности на первой минуте тестирования при сохранности общей двигательной активности за весь период тестирования. Этот показатель был у них достоверно выше, чем у мышей WT. Ярко выраженная повышенная активность на первой минуте теста проявлялась и в тесте подавления пищевого поведения в новой обстановке: ЛП подхода к пище, который был существенно ниже по сравнению с мышами WT. Аналогичная гиперактивность на начальных этапах тестирования была нами выявлена ранее в тесте Порсолта и тесте «подвешивания за хвост» [21].

Через 6 недель после окончания стрессорного воздействия у животных обеих групп продолжается существенное увеличение уровня тревожности по данным тестов ПОЛ и ППН. При этом у всех мышей группы WT в тесте ППН был зарегистрирован полный отказ от приема привлекательной пищи в новой обстановке, что привело к появлению существенных межгрупповых различий по уровню тревожности. У мышей TAAR1-КО двигательная гиперактивность на первой минуте тестов, выявленная в предшествующих тестах, исчезла.

Похожие наблюдения были получены при изучении влияния агонистов и антагонистов TAAR1 в исследованиях на крысах линии SHR по сравнению с крысами Вистар. Линия SHR — спонтанно гипертензивные крысы, рассматривается как наиболее достоверная животная модель синдрома дефицита внимания и гиперактивности,

в частности, характеризуется двигательной гиперактивностью [34]. На этих животных было показано, что внутрижелудочковое введение высокоселективного полного агониста TAAR1 (RO5256390) снижает двигательную гиперактивность и локомоцию, вызванную новизной (novelty-induced locomotion) в тестах открытое поле и приподнятый крестообразный лабиринт. Введение же селективного антагониста TAAR1 ухудшало когнитивные способности, связанные с пространственным обучением и памятью в тесте «Spontaneous alternation behavior test» у крыс SHR [35].

Исследования, в которых использовались различные нейрофармакологические, поведенческие фармакологические и электрофизиологические методы, выявили способность следовых аминов модулировать высвобождение и функции дофамина, норадреналина и серотонина, тем самым влияя на широкий спектр поведения, связанного с этими нейромедиаторами [11]. Можно предположить, что отсутствие рецепторов TAAR1 оказывает влияние на активность дофаминергической системы, что вызывает двигательную гиперактивность на начальных этапах тестирования животных как в тесте Порсолта и тесте «подвешивания за хвост» [21], так и в тестах ПОЛ и ППН.

Амплитуда ASR рассматривается как один из методов оценки возбудимости нервной системы и оценки последствий действия стрессорных воздействий, развития посттравматического стрессорного расстройства (ПТСР) [36]. В регуляции выраженности ASR играют важную роль те же структуры головного мозга: миндалевидное тело, гиппокамп, ядро ложа конечной полоски (BNST) и передняя поясная кора [37], что и в регуляции психоэмоциональных состояний. В нашей работе было показано, что до стресса межгрупповые различия в амплитуде ASR не регистрируются. После окончания хронического стрессорного воздействия при использовании стимулов интенсивностью в 90 дБ у мышей обеих групп регистрировалось достоверное увеличение амплитуды ASR. При использовании более интенсивных стимулов (110 дБ) амплитуда ответа у мышей обеих групп была значительно выше, чем при использовании стимула с интенсивностью 90 дБ. Однако у мышей WT стрессорное воздействие не приводило к увеличению амплитуды ASR на стимулы интенсивностью 110 дБ, т.е. не было выявлено различий в амплитуде ASR до и после стресса при использовании стимулов высокой интенсивности, в то время как у мышей TAAR1-KO после стресса наблюдалось еще большее увеличение амплитуды ответа. Действие стресса на выраженность ASR не отличалось продолжительностью влияния. Спустя 6 недель после его окончания амплитуда ответа возвращалась к норме. Эти данные разительно отличаются от данных, полученных в тестах ПОЛ и ППН, отражающих развитие тревожного состояния в течение длительного периода времени после окончания стрессорного воздействия.

Все данные по тестам ПОЛ и ППН показывают, что базовые показатели тревожности и локомоторной активности у мышей TAAR1-KO и WT не отличаются до стресса, тест ASR также не выявляет различий до стресса по базовым характеристикам двигательных реакций. Однако мыши TAAR1-KO демонстрируют специфическую гиперактивность на ранних этапах тестов ПОЛ и ППН. Аналогичные отличия на начальных этапах тестирования были нами ранее выявлены и в тестах на депрессивно-подобное поведение (тест Порсолта и тест «подвешивания за хвост») [21].

Таким образом, в данной работе было показано, что хронический неконтролируемый стресс с использованием модели «запах хищника» приводит к существенным изменениям поведения не только сразу после окончания действия стрессора, они сохраняются и даже усиливаются через 6 недель после окончания стрессорного воздействия, что сходно с симптомокомплексом ПТСР у человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferragud A., Howell A.D., Moore C.F. et al. The trace amine associated receptor 1 agonist RO5256390 blocks compulsive, binge-like eating in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 42. Pp. 1458–1470. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.233>
2. Moore C.F., Sabino V., Cottone P. Trace amine associated receptor 1 (TAAR1) modulation of food reward. *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. Pp. 129. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00129>
3. Black S.W., Schwartz M.D., Chen T.M. et al. Trace amine-associated receptor 1 agonists as narcolepsy therapeutics. *Biol. Psychiatry*. 2017. Vol. 82. Pp. 623–633. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.012>
4. Alnefeesi Y., Tamura J.K., Lui L.M. et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1): potential application in mood disorders: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021. Vol. 131. Pp. 192–210. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.020>
5. Zhang Y., Li J.T., Wang H. et al. Role of trace amine associated receptor 1 in the medial prefrontal cortex in chronic social stress-induced cognitive deficits in mice. *Pharmacol. Res.* 2021. Vol. 167. 105571. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105571>
6. Revel F., Moreau J., Gainetdinov R. et al. Trace amine associated receptor 1 partial agonism reveals novel paradigm for neuropsychiatric therapeutics. *Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 72. Pp. 934–942. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.014>
7. Alvarsson A., Zhang X., Stan T.L. et al. Modulation by trace amine-associated receptor 1 of experimental parkinsonism, L-DOPA responsivity, and glutamatergic neurotransmission. *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35. Pp. 14057–14069. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1312-15.2015>
8. Revel F.G., Moreau J.L., Pouzet B. et al. A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Mol. Psychiatry*. 2013. Vol. 18. Pp. 543–556. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.57>
9. Kokkinou M., Irvine E.E., Bonsall D.R. et al. Reproducing the dopamine pathophysiology of schizophrenia and approaches to ameliorate it: a translational imaging study with ketamine. *Mol. Psychiatry*. 2021. Vol. 26. Pp. 2562–2576. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0740-6>
10. Dedic N., Dworak H., Zeni C. et al. Therapeutic potential of TAAR1 agonists in schizophrenia: evidence from preclinical models and clinical studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. 13185. <https://doi.org/10.3390/ijms222413185>
11. Liu J., Wu R., Li J.X. TAAR1 as an emerging target for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacol. Ther.* 2024. Vol. 253. 108580. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108580>
12. Liberles S.D., Buck L.B. A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature*. 2006. Vol. 442. Pp. 645–650. <https://doi.org/10.1038/nature05066>

13. Rutigliano G., Accorroni A., Zucchi R. The case for TAAR1 as a modulator of central nervous system function. *Front. Pharmacol.* 2017. Vol. 8. 987. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00987>
14. Liu W.Z., Zhang W.H., Zheng Z.H. et al. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety. *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11. 2221. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15920-7>
15. Shi H.J., Wang S., Wang X.P. et al. Hippocampus: molecular, cellular, and circuit features in anxiety. *Neurosci. Bull.* 2023. Vol. 39. Pp. 1009–1026. <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01020-1>
16. Sabelli H.C., Javaid J.I. Phenylethylamine modulation of affect: therapeutic and diagnostic implications. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1995. Vol. 7. Pp. 6–14. <https://doi.org/10.1176/jnp.7.1.6>
17. Rantala M.J., Luoto S., Borráz-León J.I. et al. Bipolar disorder: an evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021. Vol. 122. Pp. 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.003>
18. Peng L., Zhang J., Feng J. et al. Activation of trace amine associated receptor 1 ameliorates PTSD-like symptoms. *Biochem. Pharmacol.* 2024. Vol. 228. 116236. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116236>
19. Li Z., Wan L., Dong J. et al. Trace amine associated receptors as potential targets for the treatment of anxiety and depression. *Front. Pharmacol.* 2025. Vol. 16. 1598048. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1598048>
20. Виноградова Е.П., Беляков Д.В., Козырева А.В. и др. Влияние нокаута рецептора TAAR1 на характеристики поведения мышей в тестах, оценивающих уровень тревожности и депрессивно-подобное поведение. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2025. Т. 111. № 4. С. 614–624. <https://doi.org/10.31857/S0869813925040042>
21. Виноградова Е.П., Александров А.Я., Беляков Д.В. и др. Влияние хронического стресса на поведение мышей, нокаутированных по рецептору TAAR1, в тестах, оценивающих депрессивно-подобное состояние. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2025. Т. 111. № 7. С. 1198–1210. <https://doi.org/10.31857/S0869813925070128>
22. Kigar S., Cuarenta A., Zuniga C. et al. Brain, behavior, and physiological changes associated with predator stress—an animal model for trauma exposure in adult and neonatal rats. *Front. Mol. Neurosci.* 2024. Vol. 17. 1322273. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1322273>
23. Braun A.A., Skelton M.R., Vorhees C.V. et al. Comparison of the elevated plus and elevated zero mazes in treated and untreated male Sprague-Dawley rats: effects of anxiolytic and anxiogenic agents. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011. Vol. 97. Pp. 406–415. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.09.013>
24. Cryan J.F., Sweeney F.F. The age of anxiety: role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *Br. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 164. Pp. 1129–1161. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01362.x>
25. Francois M., Delgado I.C., Shargorodsky N. et al. Assessing the effects of stress on feeding behaviors in laboratory mice. *eLife.* 2022. Vol. 11. e70271. <https://doi.org/10.7554/eLife.70271>

26. Dulawa S.C., Hen R. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. Vol. 29. Pp. 771–783. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.017>
27. Blasco-Serra A., González-Soler E.M., Cervera-Ferri A. et al. A standardization of the Novelty-Suppressed Feeding Test protocol in rats. *Neurosci. Lett.* 2017. Vol. 658. Pp. 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.019>
28. Симон Ю.А., Виноградова Е.П., Козырева А.В. и др. Влияние нокаута гена TAAR1 на характеристики поведения мышей в тесте Порсолта и в приподнятом крестообразном лабиринте. *Вестник Томского государственного университета. Биология.* 2024. № 68. С. 157–172. <https://doi.org/10.17223/19988591/68/9>
29. Wolinsky T.D., Swanson C.J., Smith K.E. et al. The trace amine 1 receptor knockout mouse: an animal model with relevance to schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 2007. Vol. 6. Pp. 628–639. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00292.x>
30. Zhukov I.S., Kubarskaya L.G., Tissen I.Y. et al. Minimal age-related alterations in behavioral and hematological parameters in trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) knockout mice. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2020. Vol. 40. Pp. 273–282. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00721-4>
31. Bodnoff S.R., Suranyi-Cadotte B., Aitken D.H. et al. The effects of chronic antidepressant treatment in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1988. Vol. 95. Pp. 298–302. <https://doi.org/10.1007/BF00181937>
32. Bessa J.M., Mesquita A.R., Oliveira M. et al. A trans-dimensional approach to the behavioral aspects of depression. *Front. Behav. Neurosci.* 2009. Vol. 3. 1. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.001.2009>
33. Виноградова Е.П., Симон Ю.А., Александров А.Ю. и др. У самок мышей нокаут по гену TAAR1 отсутствует ранний поведенческий ответ на острый иммобилизационный стресс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2023. Т. 109. № 11. С. 1650–1664. <https://doi.org/10.31857/S0869813923110122>
34. Rahi V., Kumar P. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Int. J. Dev. Neurosci.* 2021. Vol. 81. Pp. 107–124. <https://doi.org/10.1002/jdn.10089>
35. Raony I., Domith I., Lourenco M.V. et al. Trace amine associated receptor 1 modulates motor hyperactivity, cognition, and anxiety-like behavior in an animal model of ADHD. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2022. Vol. 117. 110555. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110555>
36. Glover E.M., Phifer J.E., Crain D.F. et al. Tools for translational neuroscience: PTSD is associated with heightened fear responses using acoustic startle but not skin conductance measures. *Depress. Anxiety.* 2011. Vol. 28. Pp. 1058–1066. <https://doi.org/10.1002/da.20880>
37. Lee Y., Younglim M. Role of the hippocampus, the bed nucleus of the stria terminalis, and the amygdala in the excitatory effect of corticotropin-releasing hormone on the acoustic startle reflex. *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. Pp. 6434–6446. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-16-06434.1997>
38. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and Other Scientific Purposes.* 1986.

REFERENCES

1. Ferragud A., Howell A.D., Moore C.F. et al. The trace amine associated receptor 1 agonist RO5256390 blocks compulsive, binge-like eating in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2017;**42**:1458–1470. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.233>
2. Moore C.F., Sabino V., Cottone P. Trace amine associated receptor 1 (TAAR1) modulation of food reward. *Front. Pharmacol.* 2018;**9**:129. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00129>
3. Black S.W., Schwartz M.D., Chen T.M. et al. Trace amine-associated receptor 1 agonists as narcolepsy therapeutics. *Biol. Psychiatry*. 2017;**82**:623–633. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.012>
4. Alnefeesi Y., Tamura J.K., Lui L.M. et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1): potential application in mood disorders: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021;**131**:192–210. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.020>
5. Zhang Y., Li J.T., Wang H. et al. Role of trace amine associated receptor 1 in the medial prefrontal cortex in chronic social stress-induced cognitive deficits in mice. *Pharmacol. Res.* 2021;**167**:105571. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105571>
6. Revel F., Moreau J., Gainetdinov R. et al. Trace amine associated receptor 1 partial agonism reveals novel paradigm for neuropsychiatric therapeutics. *Biol. Psychiatry*. 2012;**72**:934–942. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.014>
7. Alvarsson A., Zhang X., Stan T.L. et al. Modulation by trace amine-associated receptor 1 of experimental parkinsonism, L-DOPA responsivity, and glutamatergic neurotransmission. *J. Neurosci.* 2015;**35**:14057–14069. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1312-15.2015>
8. Revel F.G., Moreau J.L., Pouzet B. et al. A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Mol. Psychiatry*. 2013;**18**:543–556. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.57>
9. Kokkinou M., Irvine E.E., Bonsall D.R. et al. Reproducing the dopamine pathophysiology of schizophrenia and approaches to ameliorate it: a translational imaging study with ketamine. *Mol. Psychiatry*. 2021;**26**:2562–2576. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0740-6>
10. Dedic N., Dworak H., Zeni C. et al. Therapeutic potential of TAAR1 agonists in schizophrenia: evidence from preclinical models and clinical studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;**22**:13185. <https://doi.org/10.3390/ijms222413185>
11. Liu J., Wu R., Li J.X. TAAR1 as an emerging target for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacol. Ther.* 2024;**253**:108580. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108580>
12. Liberles S.D., Buck L.B. A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature*. 2006;**442**:645–650. <https://doi.org/10.1038/nature05066>
13. Rutigliano G., Accorroni A., Zucchi R. The case for TAAR1 as a modulator of central nervous system function. *Front. Pharmacol.* 2017;**8**:987. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00987>

14. Liu W.Z., Zhang W.H., Zheng Z.H. et al. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety. *Nat. Commun.* 2020;**11**:2221. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15920-7>
15. Shi H.J., Wang S., Wang X.P. et al. Hippocampus: molecular, cellular, and circuit features in anxiety. *Neurosci. Bull.* 2023;**39**:1009–1026. <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01020-1>
16. Sabelli H.C., Javaid J.I. Phenylethylamine modulation of affect: therapeutic and diagnostic implications. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1995;**7**:6–14. <https://doi.org/10.1176/jnp.7.1.6>
17. Rantala M.J., Luoto S., Borráz-León J.I. et al. Bipolar disorder: an evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021;**122**:28–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.003>
18. Peng L., Zhang J., Feng J. et al. Activation of trace amine associated receptor 1 ameliorates PTSD-like symptoms. *Biochem. Pharmacol.* 2024;**228**:116236. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116236>
19. Li Z., Wan L., Dong J. et al. Trace amine associated receptors as potential targets for the treatment of anxiety and depression. *Front. Pharmacol.* 2025;**16**:1598048. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1598048>
20. Vinogradova E.P., Belyakov D.V., Kozyreva A.V. et al. Vliyaniye nokauta retseptora TAAR1 na kharakteristiki povedeniya myshey v testakh, otsenivayushchikh uroven' trevozhnosti i depressivno-podobnoye povedeniye [Effect of TAAR1 Knockout on Behavior Characteristics of Mice in Tests Assessing Anxiety Levels and Depressive-like Behavior]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2025;**111**(4):614–624. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0869813925040042>
21. Vinogradova E.P., Aleksandrov A.Ya., Belyakov D.V. et al. Vliyaniye khronicheskogo stressa na povedeniye myshey, nokautirovannykh po retseptoru TAAR1, v testakh, otsenivayushchikh depressivno-podobnoye sostoyaniye [The effect of chronic stress and TAAR1 knockout on behavior characteristics of mice in tests assessing depressive-like behavior]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2025;**111**(7):1198–1210. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0869813925070128>
22. Kigar S., Cuarenta A., Zuniga C. et al. Brain, behavior, and physiological changes associated with predator stress—an animal model for trauma exposure in adult and neonatal rats. *Front. Mol. Neurosci.* 2024;**17**:1322273. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1322273>
23. Braun A.A., Skelton M.R., Vorhees C.V. et al. Comparison of the elevated plus and elevated zero mazes in treated and untreated male Sprague-Dawley rats: effects of anxiolytic and anxiogenic agents. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011;**97**:406–415. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.09.013>
24. Cryan J.F., Sweeney F.F. The age of anxiety: role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *Br. J. Pharmacol.* 2011;**164**:1129–1161. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01362.x>
25. Francois M., Delgado I.C., Shargorodsky N. et al. Assessing the effects of stress on feeding behaviors in laboratory mice. *eLife.* 2022;**11**:e70271. <https://doi.org/10.7554/eLife.70271>

26. Dulawa S.C., Hen R. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005;**29**:771–783. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.017>
27. Blasco-Serra A., González-Soler E.M., Cervera-Ferri A. et al. A standardization of the Novelty-Suppressed Feeding Test protocol in rats. *Neurosci. Lett.* 2017;**658**:73–78. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.019>
28. Simon YuA, Vinogradova EP, Kozyreva AV et al. Vliyaniye nokauta gena TAAR1 na kharakteristiki povedeniya myshey v teste Porsolta i v pripodnyatom krestoobraznom labirinte [Effect of TAAR1 knockout on behavioural characteristics of mice in the forced swim test and in the elevated plus maze test]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology.* 2024;**68**:157–172. <https://doi.org/10.17223/19988591/68/9>
29. Wolinsky T.D., Swanson C.J., Smith K.E. et al. The trace amine 1 receptor knockout mouse: an animal model with relevance to schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 2007;**6**:628–639. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00292.x>
30. Zhukov I.S., Kubarskaya L.G., Tissen I.Y. et al. Minimal age-related alterations in behavioral and hematological parameters in trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) knockout mice. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2020;**40**:273–282. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00721-4>
31. Bodnoff S.R., Suranyi-Cadotte B., Aitken D.H. et al. The effects of chronic antidepressant treatment in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology.* 1988;**95**:298–302. <https://doi.org/10.1007/BF00181937>
32. Bessa J.M., Mesquita A.R., Oliveira M. et al. A trans-dimensional approach to the behavioral aspects of depression. *Front. Behav. Neurosci.* 2009;**3**:1. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.001.2009>
33. Vinogradova EP, Simon YuA, Aleksandrov AYu et al. U samok myshey nokautov po genu TAAR1 otsutstvuyet ranniy povedencheskiy otvet na ostryy immobilizatsionnyy stress [Mice Lacking TAAR1 Show No Early Behavioral Response to Acute Restraint Stress]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2023;**109**(11):1650–1664. <https://doi.org/10.31857/S0869813923110122>
34. Rahi V., Kumar P. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Int. J. Dev. Neurosci.* 2021;**81**:107–124. <https://doi.org/10.1002/jdn.10089>
35. Raony I., Domith I., Lourenco M.V. et al. Trace amine associated receptor 1 modulates motor hyperactivity, cognition, and anxiety-like behavior in an animal model of ADHD. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2022;**117**:110555. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110555>
36. Glover E.M., Phifer J.E., Crain D.F. et al. Tools for translational neuroscience: PTSD is associated with heightened fear responses using acoustic startle but not skin conductance measures. *Depress. Anxiety.* 2011;**28**:1058–1066. <https://doi.org/10.1002/da.20880>
37. Lee Y., Younglim M. Role of the hippocampus, the bed nucleus of the stria terminalis, and the amygdala in the excitatory effect of corticotropin-releasing hormone on the acoustic startle reflex. *J. Neurosci.* 1997;**17**:6434–6446. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-16-06434.1997>
38. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and Other Scientific Purposes.* 1986.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Станкевич Людмила Николаевна — канд. биол. наук; доц. каф. высшей нервной деятельности и психофизиологии, биологический факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: l.stankevich@spbu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6197-3266>

Виноградова Екатерина Павловна — канд. биол. наук; доц. каф. высшей нервной деятельности и психофизиологии, биологический факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: e.vinogradova@spbu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2275-4084>

Александров Антон Юрьевич — канд. биол. наук; ст. преподаватель, каф. высшей нервной деятельности и психофизиологии, биологический факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: a.aleksandrov@spbu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5398-5526>

Дмитриева Елена Сергеевна — канд. биол. наук; науч. сотр., каф. высшей нервной деятельности и психофизиологии, биологический факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: e.s.dmitrieva@spbu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9416-2139>

Орлова Диана Николаевна — лаборант-исследователь, каф. высшей нервной деятельности и психофизиологии, биологический факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: st101475@student.spbu.ru

Александров Александр Алексеевич — докт. биол. наук; проф.; зав. каф. высшей нервной деятельности и психофизиологии, биологический факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: a.aleksandrov@spbu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0129-9038>

Поступила в редакцию 25.09.2025
После доработки 06.11.2025
Принята к публикации 07.11.2025

ABOUT THE AUTHORS

Stankevich, Lyudmila N. — Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Faculty of Biology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: l.stankevich@spbu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6197-3266>

Vinogradova, Ekaterina P. — Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Faculty of Biology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: e.vinogradova@spbu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2275-4084>

Alexandrov, Anton Yu. — Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Faculty of Biology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: a.aleksandrov@spbu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5398-5526>

Dmitrieva, Elena S. — Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Faculty of Biology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: e.s.dmitrieva@spbu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9416-2139>

Orlova, Diana N. — Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Faculty of Biology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: st101475@student.spbu.ru

Alexandrov, Alexander A. — Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Faculty of Biology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: a.aleksandrov@spbu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0129-9038>

Received September 25, 2025

Revised November 06, 2025

Accepted November 07, 2025